

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)**

**(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual**  
Oficina internacional



**(43) Fecha de publicación internacional  
23 de Mayo de 2002 (23.05.2002)**

PCT

**(10) Número de Publicación Internacional  
WO 02/40003 A1**

**(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: A61K 31/01,  
A61P 39/06, C09B 61/00, B01D 11/02**

**(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00433**

**(22) Fecha de presentación internacional:**  
14 de Noviembre de 2001 (14.11.2001)

**(25) Idioma de presentación:** español

**(26) Idioma de publicación:** español

**(30) Datos relativos a la prioridad:**  
P200002739  
15 de Noviembre de 2000 (15.11.2000) ES

**(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):**  
**UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA [ES/ES]**; Avda.  
de Elva, s/n, E-08720 Badajoz (ES).

**(72) Inventores; e**

**(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):** **SABIO REY, Eduardo** [ES/ES]; Escuela Ingenierías Industriales, Universidad de Extremadura, Avda. de Elva, s/n, E-06071 Badajoz (ES). **RAMIRO GONZÁLEZ, Antonio** [ES/ES]; Escuela Ingenierías Industriales, Universidad de Extremadura, Avda. de Elva, s/n, E-06071 Badajoz (ES). **GONZÁLEZ GONZÁLEZ, Juan, Félix** [ES/ES]; Escuela Ingenierías Industriales, Universidad de Extremadura, Avda. de Elva s/n, E-06071 Badajoz (ES). **CASTRO GÓMEZ, Francisco, Javier** [ES/ES]; Escuela Ingenierías Industriales, Universidad de Extremadura, Avda. de Elva s/n, E-06071 Badajoz (ES). **BERNALTE GARCÍA, María, Josefina** [ES/ES]; Escuela

Ingenierías Agrarias, Universidad de Extremadura, Carretera de Cáceres s/n, E-06071 Badajoz (ES). **MORENO DE ESPINOSA TENA, Vicente** [ES/ES]; Instituto Tecnológico Agroalimentario Extremeño, Junta de Extremadura, Carretera de Cáceres s/n, E-06071 Badajoz (ES). **HERNÁNDEZ MÉNDEZ, Teresa** [ES/ES]; Instituto Tecnológico Agroalimentario Extremeño, Junta de Extremadura, Carretera de Cáceres s/n, E-06071 Badajoz (ES). **COELHO, José, A.** [PT/PT]; Departamento de Engenharia Química, Instituto Superior de Ingeniería de Lisboa (ISEL), Rua Conselheiro Emídio Navarro, 1, P-1949-014 Lisboa (ES). **F. PALAVRA, Antonio** [PT/PT]; Departamento de Ingeniería Química, Instituto Superior Técnico, Av. Robisco Pais, P-01049 001 Lisboa (ES). **LOZANO RUIZ, Mercedes** [ES/ES]; Instituto Tecnológico Agroalimentario Extremeño, Junta de Extremadura, Carretera de Cáceres s/n, E-06071 Badajoz (ES).

**(74) Mandatario:** **CARPINTERO LOPEZ, Francisco**; Herrer & Asociados, S.L., Alcalá, 35, E-28014 Madrid (ES).

**(81) Estados designados (nacional):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

**(84) Estados designados (regional):** patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continúa en la página siguiente]

**(54) Title:** METHOD FOR PRODUCING AN ORGANIC SOLVENT-FREE LYCOPENE CONCENTRATE, THE RESULTING CONCENTRATE AND COMPOSITION COMPRISING SAID CONCENTRATE

**(54) Título:** PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UN CONCENTRADO DE LICOPENO LIBRE DE DISOLVENTES ORGÁNICOS, CONCENTRADO OBTENIDO Y COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE DICHO CONCENTRADO

**(57) Abstract:** The method involves contacting a source of lycopene with a supercritical fluid under conditions enabling solubilization of the lycopene in said supercritical fluid and separating the lycopene concentrate by depressurizing the supercritical fluid charged with lycopene. An oleoresin is obtained when depressurization is carried out to pressures lower than 10 MP and an extract is obtained when it is performed at higher pressures, both the oleoresin and the extract being rich in organic solvent-free lycopene. The concentrate and the compositions comprised therein have antioxidant properties and are useful for the preparation of food, cosmetic, pharmaceutical or nutraceutical products.

**(57) Resumen:** El procedimiento comprende poner en contacto una fuente de licopeno con un fluido supercrítico bajo condiciones que permiten la solubilización del licopeno en dicho fluido supercrítico, y separar el concentrado de licopeno mediante despresurización del fluido supercrítico cargado con licopeno. Cuando la despresurización se realiza hasta presiones inferiores a 10 MPa se obtiene una oleoresina y cuando se realiza a presiones superiores se obtiene un extracto, ambos ricos en licopeno libre de disolventes orgánicos. El concentrado y las composiciones que lo comprenden tienen propiedades antioxidantes y son útiles para elaborar productos alimenticios, cosméticos, farmacéuticos o nutracéuticos.



patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

**Publicada:**

— *con informe de búsqueda internacional*

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN DE UN CONCENTRADO DE  
LICOPENO LIBRE DE DISOLVENTES ORGÁNICOS, CONCENTRADO  
OBTENIDO Y COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE DICHO CONCENTRADO

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a un concentrado de licopeno libre de disolventes orgánicos, a un procedimiento para su obtención y a composiciones que comprenden dicho concentrado. Estos concentrados y composiciones son útiles para elaborar productos alimenticios, cosméticos, farmacéuticos o nutracéuticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 El licopeno es un carotenoide responsable del color rojo de un gran número de frutas y verduras. Este compuesto tiene unas notables propiedades como colorante y, aunque su composición química es similar a la del  $\beta$ -caroteno, es mucho más eficiente como pigmento. En este sentido, hay que destacar que el licopeno cubre un rango de color más amplio, que va desde el amarillo claro hasta el rojo intenso, pasando por el naranja. Además, tiene una mayor intensidad de color que, en el rango amarillo-naranja es de 20 6 a 8 veces superior a la del  $\beta$ -caroteno. Su empleo como colorante alimentario está permitido, siendo su código en 25 la Unión Europea E-160d.

30 Aunque el empleo del licopeno como colorante es muy interesante, sin duda, su propiedad más sobresaliente es su capacidad antioxidante. En el organismo se producen oxidaciones a nivel celular, debidas a la presencia de radicales libres y, en especial, de oxígeno singlete. Estas reacciones indeseables son muy peligrosas ya que, al igual

que otras reacciones radicálicas, son autocatalíticas, es decir, se autopropagan mediante un proceso en cadena. Como resultado, se pueden producir daños irreversibles en componentes esenciales de la célula (lípidos de membrana, 5 ácidos nucleicos, etc.), en un proceso conocido como estrés oxidativo que está relacionado con el envejecimiento celular, enfermedades degenerativas, bloqueo de las arterias y aparición de diferentes tipos de cáncer [Castro (1999)] (véase el apartado relativo a la BIBLIOGRAFÍA).

10

15

20

El licopeno tiene un gran poder antioxidante [Burton (1989); Diplock (1991)] que le convierte en un excelente inactivador del oxígeno singlete y los radicales libres [Di Mascio et al., (1989), (1991)]. Este pigmento natural actúa como agente antioxidante cediendo electrones a los radicales libres, inactivándolos. Esta capacidad antioxidante le confiere una actividad anticancerígena y preventiva de enfermedades cardiovasculares. Los estudios de Giovannucci (1998) y Giovannucci et al. (1995), indican que el consumo de tomate, salsa de tomate y pizza está relacionado directamente con la reducción del riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer, tales como del tracto digestivo y de próstata.

25

30

35

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad en los países occidentales. En un principio se consideró que uno de los factores de riesgo principales era la presencia de una elevada concentración de colesterol en sangre. Posteriormente, se ha sugerido que la etapa clave para la aterogénesis es la oxidación del colesterol por la acción de los radicales libres. Se ha comprobado que la incidencia de las enfermedades cardiovasculares está fuertemente relacionada con los niveles plasmáticos de los carotenoides, siendo el licopeno particularmente eficaz en

la limpieza de radicales peróxido bajo condiciones fisiológicas y previniendo la oxidación de las lipoproteínas de bajo peso molecular (LDL) a su forma aterogénica.

5

El licopeno, por sus notables propiedades, es un auténtico nutracéutico. Un nutracéutico se define como "un alimento, o parte de él, que proporciona beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades" [De Felice, (1991)].

15

20

25

30

35

La mayor parte de los concentrados o productos ricos en licopeno o en otros carotenoides, existentes actualmente en el mercado, requieren en su elaboración el empleo de disolventes orgánicos [WO 96/13178, EP 671 461 A1]. Debido a que los disolventes orgánicos presentan una cierta toxicidad, en mayor o menor grado, tanto para los operarios que elaboran dichos productos como para los consumidores, sería recomendable no utilizar disolventes orgánicos en la elaboración de productos nutracéuticos o con interés farmacológico, ya que su eliminación total no queda garantizada. El empleo de licopeno sintético tampoco asegura la ausencia de disolventes orgánicos ya que éstos se utilizan en el proceso de síntesis.

Existe, por tanto, la necesidad de poner a punto un procedimiento que permita obtener un concentrado de licopeno libre de disolventes orgánicos.

La invención proporciona una solución a la necesidad existente que se basa en el empleo de un fluido en condiciones supercríticas para extraer el licopeno presente en una materia prima que lo contiene. La extracción del licopeno mediante un fluido supercrítico presenta la ventaja de que, una vez finalizada la extracción, dicho

fluido puede ser eliminado totalmente sin dejar traza alguna en el concentrado.

Por consiguiente, un objeto de esta invención lo constituye un concentrado de licopeno libre de disolventes orgánicos, en adelante concentrado de licopeno LDO.

Un objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de dicho concentrado de licopeno LDO.

Otro objeto adicional de esta invención lo constituye una composición que comprende dicho concentrado de licopeno LDO, junto con un diluyente aceptable y, opcionalmente, con uno o más aditivos aceptables.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

La invención proporciona un procedimiento para la obtención de un concentrado de licopeno LDO, mediante extracción supercrítica del licopeno contenido en una fuente de licopeno, en adelante procedimiento de la invención, que comprende:

a) poner en contacto una fuente de licopeno con un fluido supercrítico, bajo condiciones que permiten la solubilización del licopeno en dicho fluido supercrítico; y

b) separar el concentrado de licopeno libre de disolventes orgánicos mediante despresurización del fluido supercrítico cargado con licopeno obtenido en la etapa a).

Como fuente de licopeno (materia prima) puede utilizarse cualquier producto que contiene licopeno, por ejemplo, tomates o sandías. En una realización particular,

dicha fuente de licopeno comprende los residuos industriales generados en la industria del procesado del tomate. Este subproducto, constituido bien por las pieles de los tomates o bien por las pieles y semillas de los tomates, convenientemente tratado, es una excelente fuente de licopeno.

A modo de ejemplo, la concentración de licopeno en un concentrado de licopeno LDO obtenido a partir de un residuo industrial del procesado del tomate formado por las pieles y las semillas, mediante el procedimiento de la invención, puede llegar a ser de, aproximadamente, 10.000 ppm, es decir, 10 g de licopeno por kg de concentrado, dependiendo de la variedad del tomate y de las condiciones empleadas en el procedimiento de la invención, mientras que el tomate fresco suele contener entre 20 y 100 mg por kg de tomate (20-100 ppm) (si bien algunas variedades que se han desarrollado en la actualidad tienen hasta 250 mg por kg de tomate). Sin embargo, cuando la fuente de licopeno está constituida sólo por pieles de tomate, la concentración de licopeno que puede obtenerse en el concentrado de licopeno LDO es aún mucho mayor, cerca de 37 g por kg de concentrado (37.000 ppm), ya que las semillas no contienen licopeno y su contenido en lípidos es alto, por lo que sólo ejercen un efecto de dilución.

El empleo de pieles de tomate como fuente de licopeno tiene ventajas adicionales, aparte de obtener un extracto con mayor contenido en licopeno, entre las que se encuentran:

i) la extracción de licopeno es mucho más rápida [diversos ensayos realizados por los inventores han puesto de manifiesto que utilizando la piel del tomate se extrae el 70% del licopeno en 1 hora, efectuando la extracción

supercrítica a una presión de 30 MPa y una temperatura de 80°C, mientras que cuando la fuente de licopeno está formada por pieles y semillas de tomate, trabajando en esas mismas condiciones, y durante ese mismo tiempo, sólo se extrajo el 25%]; y

ii) la grasa de las semillas es poliinsaturada (contenido en linoleico superior al 50%) y, por lo tanto, es fácilmente oxidable.

Por otra parte, el empleo de dichos subproductos de la industria del procesado del tomate proporciona una solución al problema medioambiental asociado con los residuos industriales del tomate, los cuales no tienen apenas ningún valor comercial, y, por tanto, suelen acumularse sin control alguno, iniciándose muy rápidamente un proceso de fermentación, con los problemas medioambientales y sanitarios que ello supone.

La fuente de licopeno, antes de ponerse en contacto con el fluido supercrítico, se seca hasta alcanzar un grado de humedad adecuado. En una realización particular, la fuente de licopeno se seca hasta obtener un grado de humedad comprendido entre 1 y 10%, ya que humedades superiores al 10% pueden dificultar el proceso de extracción supercrítica mientras que humedades inferiores al 1% implican el empleo de condiciones de secado muy drásticas o el empleo de equipos de secado muy caros. Si el proceso de secado no se puede realizar de forma inmediata, es recomendable almacenar la fuente de licopeno en condiciones de refrigeración para evitar la degradación del licopeno.

La fuente de licopeno con el grado de humedad apropiado se Tritura o molitura hasta obtener un tamaño de partícula adecuado para facilitar la extracción con el

5 fluido supercrítico. En una realización particular, la fuente de licopeno se moliera hasta obtener un tamaño de partícula comprendido entre 0,3 y 1,5 mm. En general, al disminuir el tamaño de partícula aumenta el rendimiento y la velocidad de extracción. Sin embargo, tamaños de partícula muy pequeños pueden ocasionar problemas de tipo técnico, por ejemplo, una pérdida de presión que puede llegar a ser importante. Un descenso de presión implica una disminución de la densidad del fluido supercrítico y, por tanto, una reducción en la capacidad de extracción.

10 El fluido supercrítico es un fluido que se encuentra a presión y temperatura superiores a sus correspondientes valores críticos, poseyendo el fluido supercrítico características de ambos estados, líquido y gas, tales como densidad y difusividad elevadas. Para la realización del procedimiento de la invención se puede utilizar cualquier fluido supercrítico, inocuo, capaz de extraer el licopeno, por ejemplo, dióxido de carbono, etileno, etano, clorotrifluorometano, propileno, etc. En una realización particular, el fluido supercrítico es dióxido de carbono, un producto capaz de extraer los componentes apolares presentes en la fuente de licopeno, por razones de bajo coste, inocuidad y ventajas adicionales [Rizvi et al., 15 20 25 (1986)].

30 El proceso de extracción supercrítica se realiza en un equipo de extracción supercrítica convencional que comprende un depósito de fluido supercrítico, un compresor, un extractor, uno o más separadores, un equipo de termostatización y unas válvulas de reducción de presión.

35 Para efectuar la extracción supercrítica, la fuente de licopeno, adecuadamente tratada, se introduce en el extractor y se hace pasar un fluido supercrítico a través

5 del lecho formado por el material sólido de partida, bajo condiciones de presión y temperatura que permiten la solubilización del licopeno en el fluido supercrítico. A medida que el fluido supercrítico atraviesa el lecho de material de partida, el fluido supercrítico extrae los componentes solubles y, posteriormente, pasa a los separadores donde se obtiene el producto deseado.

10 En general, en la etapa de extracción supercrítica propiamente dicha [etapa a)], las condiciones de presión y temperatura se elegirán de manera que permitan una adecuada solubilización del licopeno. Por tanto, en una realización particular, la etapa de extracción supercrítica se realiza a una presión de trabajo elevada, preferentemente, igual o superior a 30 MPa, normalmente comprendida entre 30 y 70 MPa. La temperatura en la etapa de extracción puede variar dentro de un amplio intervalo puesto que la solubilidad es función de la combinación presión-temperatura. En una realización particular, la temperatura en la etapa de extracción supercrítica está comprendida entre 50°C y 80°C, ya que temperaturas superiores a los 80°C pueden provocar la degradación del material extraído. No obstante, se podrían utilizar temperaturas inferiores a los 50°C, si bien, en este caso, se requerirían presiones muy elevadas.

15

20

25 A continuación, el fluido supercrítico cargado con licopeno se somete a una despresurización para separar el concentrado de licopeno LDO. Esta etapa es muy importante.

30

35 Debido a la propia naturaleza de la fuente de licopeno, ésta comprenderá, además del licopeno, unos compuestos lipídicos, mayoritariamente triglicéridos, que pueden ser extraídos por el fluido supercrítico junto con el licopeno. En general, dichos compuestos lipídicos son bastante solubles en dióxido de carbono (fluido

supercrítico) a presiones y temperaturas moderadas, por ejemplo, 20 MPa y 40-50°C, mientras que el licopeno es insoluble en esas condiciones. Esta característica permite manipular la concentración de licopeno en el concentrado obtenido debido a que:

a) si el fluido supercrítico cargado con licopeno se despresuriza hasta presiones bajas, inferiores a 10 MPa, precipitan el licopeno y la mayoría de los componentes lipídicos (triglicéridos en su mayor parte), con lo que se obtiene un concentrado de licopeno libre de disolventes orgánicos que ha sido identificado en esta descripción como una "oleorresina de licopeno LDO"; esta oleorresina (producto natural de origen vegetal formado por una mezcla de la resina y los aceites esenciales que se obtiene sometiendo a la planta a un proceso de extracción) es un producto similar al obtenido mediante extracción con disolventes orgánicos pero con la ventaja de que no se han utilizado dichas sustancias nocivas para la salud; y

b) si el fluido supercrítico cargado con licopeno se despresuriza hasta presiones relativamente elevadas, iguales o superiores a 10 MPa, preferentemente, en torno a 20 MPa, y a una temperatura comprendida entre 40°C y 60°C, el licopeno no es soluble y precipita, mientras que la mayoría de los demás componentes no precipitan y abandonan el separador disueltos en el fluido supercrítico, con lo que se obtiene, en este caso, un concentrado de licopeno LDO que se ha denominado en esta descripción "extracto rico en licopeno LDO", en lugar de una oleorresina ya que se ha eliminado prácticamente el resto de los componentes y tiene un contenido en licopeno superior. El extracto de licopeno LDO así obtenido, además de estar libre de disolventes orgánicos, puesto que no se utiliza ningún disolvente orgánico para la extracción del licopeno, está también sustancialmente libre de lípidos.

5

Debido al empleo del fluido supercrítico en el proceso de extracción, al finalizar éste y volver el producto extraído a la presión atmosférica, el fluido pasa al estado gaseoso y es totalmente eliminado sin dejar traza alguna. Asimismo, a las temperaturas de trabajo recomendadas, el extracto obtenido no sufre modificación estructural alguna, por lo que el licopeno obtenido se puede considerar como licopeno totalmente natural.

10

La invención también proporciona un concentrado de licopeno LDO obtenible mediante el procedimiento de la invención. Dependiendo de la concentración del licopeno LDO en el concentrado, lo que depende de las condiciones de despresurización utilizadas, el concentrado puede ser una oleorresina rica en licopeno LDO o un extracto rico en licopeno LDO.

15

20

25

30

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "rico en licopeno" se refiere a que el concentrado (oleorresina o extracto) contiene licopeno en una concentración superior a la que se encuentra en el producto natural del que se ha obtenido (fuente de licopeno). En general, la concentración de licopeno en el concentrado de licopeno LDO es igual o superior a 100 veces, más preferentemente igual o superior a 500 veces la concentración de licopeno presente en los productos naturales utilizados como fuente de licopeno. A modo de ejemplo, la concentración de licopeno en un extracto rico en licopeno, obtenido a partir de un residuo industrial de procesado de tomate formado por pieles, mediante el procedimiento de la invención fue de 37.120 ppm, mientras que el tomate fresco de partida contenía 53 ppm.

35

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "libre de disolventes orgánicos" se refiere a que

el producto carece completamente de disolventes orgánicos ya que en su obtención no se ha utilizado ningún disolvente orgánico en ninguna etapa de su procedimiento de obtención. Uno de los aspectos esenciales de esta invención es precisamente que el concentrado de licopeno está libre de disolventes orgánicos. El poder asegurar que no se ha empleado disolvente orgánico alguno durante la obtención de licopeno y la elaboración de los distintos productos es esencial ya que uno de los mercados potenciales de los concentrados de licopeno proporcionados por esta invención es el de los nutracéuticos. Hasta donde llega el conocimiento de los inventores sobre este tema, no saben de la existencia de licopeno puro libre de disolventes orgánicos, ya que en los procedimientos conocidos la disolución del licopeno en disolventes orgánicos es un paso previo a la purificación del mismo.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "extracto rico en licopeno LDO" se refiere a un producto obtenible mediante el procedimiento de la invención pero despresurizando a presiones relativamente bajas, en el que el licopeno LDO es el componente mayoritario. Por tanto, el extracto rico en licopeno LDO no tiene que ser necesariamente licopeno puro, sino que el licopeno LDO tiene que ser el componente mayoritario. En una realización particular, el extracto rico en LDO tiene un contenido en licopeno LDO igual o superior al 50% en peso, preferentemente, igual o superior al 70% en peso.

En otra realización particular, cuando la fuente de licopeno es tomate o un residuo industrial del procesado del tomate, formado bien por pieles o por pieles y semillas, lo normal es que el segundo componente en importancia del extracto rico en licopeno LDO sea β-caroteno, otro carotenoide con interesantes propiedades

nutricionales. En este caso, cuando se utiliza piel de tomate como fuente de licopeno, donde la relación licopeno: $\beta$ -caroteno es de 4,5:1 (dependiendo de la variedad del tomate), se puede obtener, mediante el procedimiento de la invención, un extracto rico en licopeno LDO con aproximadamente un 70% en peso de licopeno (dependiendo de diversas variables del procedimiento de obtención del extracto), y en el que en el 30% restante habrá en torno a un 15% de  $\beta$ -caroteno, es decir, dicho extracto puede contener alrededor de un 85% de carotenoides de gran interés nutricional, mientras que el 15% restantes estará formado por un gran número de componentes minoritarios.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "oleorresina rica en licopeno LDO" se refiere a una oleorresina (producto natural de origen vegetal formado por una mezcla de la resina y los aceites esenciales que se obtiene sometiendo a la planta a un proceso de extracción) obtenible mediante el procedimiento de la invención pero despresurizando a presiones relativamente bajas, con un contenido en licopeno superior al que se encuentra en el producto natural del que se ha obtenido, que, además, está libre de disolventes orgánicos. En una realización particular, la concentración de licopeno en dicha oleorresina es igual o superior a 100 veces, más preferentemente igual o superior a 500 veces, la concentración de licopeno presente en los productos naturales. La concentración de licopeno LDO en dicha oleorresina puede variar dentro de un intervalo muy amplio pues depende del material de partida utilizado y de las condiciones empleadas en el procedimiento de obtención. En una realización particular, cuando el material de partida son pieles de tomate, se ha obtenido una oleorresina que contiene, en porcentaje en peso respecto al total, 10% de licopeno, 2,2% de  $\beta$ -caroteno, 16,2% de ácido palmítico,

5,1% de ácido esteárico, 11,9% de ácido oleico, 43,4% de ácido linoleico, 7,7% de ácido linolénico y otros componentes minoritarios.

5 El concentrado de licopeno LDO proporcionado por esta invención tiene propiedades colorantes, antioxidantes, así como una fácil absorción, y pueden ser utilizados en la elaboración de composiciones que comprenden dichos concentrados.

10 Por tanto, la invención proporciona una composición, en adelante composición de la invención, que comprende dicho concentrado de licopeno LDO junto con un diluyente aceptable. Adicional, y, opcionalmente, la composición de la invención puede contener uno o más aditivos aceptables, por ejemplo, antioxidantes, emulgentes o sus mezclas. La composición de la invención puede ser una composición alimenticia, cosmética, farmacéutica o nutracéutica.

15 20 La composición de la invención puede obtenerse diluyendo el concentrado de la invención con un diluyente hasta alcanzar la concentración de licopeno LDO adecuada, y, opcionalmente, añadiendo uno o más aditivos apropiados, por ejemplo, antioxidantes, emulgentes y sus mezclas.

25 30 La composición de la invención puede contener una cantidad de licopeno LDO variable, dependiendo de la aplicación a la que vaya destinada. Asimismo, el diulyente y los aditivos, en su caso, pueden estar presentes en la composición de la invención en cantidades variables dependiendo de la función a la que vaya destinada.

35 Como diluyente puede utilizarse cualquier sustancia en la que sea soluble el licopeno y esté permitida por el código alimentario o por la farmacopea aplicable en el país

al que se destine el producto, por ejemplo, grasas, aceites y sus mezclas. En una realización particular, el diluyente comprende uno o más aceites vegetales, por ejemplo, aceite de oliva, aceite de nuez, aceite de girasol, aceite de colza, etc. En una realización particular y preferida, dicho diluyente es aceite de oliva, preferentemente, aceite de oliva virgen, ya que éste es un producto natural que se puede obtener sin necesidad de emplear disolventes y presenta una concentración importante de tocoferoles. Estos últimos son compuestos con propiedades antioxidantes y ejercen un efecto sinérgico con el licopeno presente en la composición de la invención. Además, numerosos estudios han puesto de manifiesto que el aceite de oliva ejerce un aspecto preventivo contra las enfermedades cardiovasculares.

Como antioxidante puede utilizarse cualquier antioxidante permitido por el código alimentario del país al que se destine el producto, por ejemplo, el ácido ascórbico (vitamina C), los tocoferoles (vitamina E), etc.

Como emulgente puede utilizarse cualquier emulgente permitido por el código alimentario del país al que se destine el producto, por ejemplo, lecitina, monoglicéridos, etc.

En una realización particular, la invención proporciona una composición que comprende una oleorresina al 5% en licopeno LDO y un producto de gran valor nutricional, por ejemplo, aceite de oliva virgen. Esta composición puede ser utilizada para su empleo o consumo directo, por ejemplo, en productos de aliño de ensaladas.

La composición de la invención puede presentarse en cualquier forma de presentación, líquida o sólida, por

ejemplo, encapsulada en cápsulas de gelatina blanda. Estas cápsulas son adecuadas para su consumo directo por el consumidor.

5 En el caso particular de la oleoresina encapsulada, ésta se debe encapsular bajo nitrógeno, siguiendo los métodos usuales [Faulí i Trillo (1993)], en cápsulas blandas de gelatina, que deberían estar coloreadas con objeto de prevenir de la degradación por efecto de la luz.  
10 Todos los productos obtenidos deben estar envasados bajo nitrógeno y en recipientes opacos que eviten el paso de la luz.

15 Aunque no existe un acuerdo absoluto sobre la cantidad de licopeno diaria recomendada, ésta podría situarse entre 5 y 10 mg, si bien estudios realizados con concentraciones mayores no señalan ningún efecto perjudicial.

20 Una ventaja adicional de los productos proporcionados por esta invención, tanto del concentrado de licopeno LDO como de las composiciones que comprenden dicho concentrado LDO radica en que, al contrario de lo que sucede con las fuentes naturales de licopeno, favorecen la absorción del licopeno en el tracto intestinal. Efectivamente, en las fuentes naturales de licopeno, por ejemplo, el tomate, el licopeno se encuentra ocluído dentro de los cromoplastos, que son unos orgánulos celulares rodeados por una pared, 25 por lo que su absorción en el intestino está, en cierta medida, dificultada.

30 Esta invención tienen interés en cualquier industria donde se generen residuos que contengan licopeno, por ejemplo, en la industria procesadora de tomate, puesto que el residuo que se obtiene en este tipo de industria es una magnífica fuente de licopeno. Los concentrados de licopeno  
35

5

LDO proporcionados por esta invención y las composiciones que los contienen, están orientados principalmente a la industria de los nutracéuticos, por lo que se consigue un alto valor añadido, constituyendo de este modo una importante fuente de ingresos para la industria.

10

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

15

**EJEMPLO 1**

**Obtención de un extracto rico en licopeno  
a partir de un residuo industrial formado por piel de  
tomate**

20

En este ejemplo se describe la obtención de un extracto rico en licopeno a partir de un residuo industrial constituido por piel de tomate. La piel de tomate se seca hasta una humedad inferior al 10%, procurando que el producto no sobrepase una temperatura de 50-60°C. A continuación, se molta hasta un tamaño de partícula comprendido entre 0,3 y 1,5 mm y la materia prima se introduce en el extractor de un aparato de extracción supercrítica y se termostatiza hasta una temperatura de trabajo comprendida entre 60°C y 80°C. Una vez alcanzada dicha temperatura se hace pasar una corriente de dióxido de carbono previamente calentado a la misma temperatura y sometido a la presión de trabajo, entre 30 y 70 MPa. El dióxido de carbono, con los solutos disueltos, se hace pasar por el primer separador, el cual se encontrará a las condiciones seleccionadas, por ejemplo, 20 MPa y 40°C, condiciones en las que se obtiene un extracto formado mayoritariamente por licopeno (>50%).

30

35

El dióxido de carbono, junto con el resto de los solutos puede pasar por unos filtros para eliminar dichos solutos, y, una vez purificado, se puede enviar de nuevo al compresor o bien pasa a un segundo extractor que se mantiene a una presión baja, entre 1 y 2 MPa y una temperatura comprendida entre 0 y 20°C para que precipiten todos los compuestos aún solubilizados y el dióxido de carbono se envía después al compresor.

En una aplicación particular se ha empleado como materia prima de partida pieles de tomate con un tamaño de partícula de 0,767 mm y una humedad del 6%. La temperatura de extracción fue de 80°C y la presión de 30 MPa. En el primer separador las condiciones fueron 20 MPa y 40°C. Se obtuvo un extracto con una riqueza de licopeno del 86%.

#### EJEMPLO 2

Obtención de una oleoresina rica en licopeno  
a partir de un residuo industrial formado por piel de  
tomate

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 pero, en este caso, la descompresión se realizó en un único separador que se encontraba a una presión baja, comprendida entre 1 y 2 MPa y a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C para que precipitaran todos los compuestos aún solubilizados, enviándose seguidamente el dióxido de carbono al compresor. Se obtuvo una oleoresina con una pureza del 3,712%, es decir, 37.120 ppm.

#### EJEMPLO 3

Cápsulas blandas de oleoresina

Para la obtención de cápsulas de gelatina blanda

5                   conteniendo oleorresina rica en licopeno LDO, en primer lugar hay que preparar una oleorresina con una concentración adecuada. Por ejemplo, se prepara una oleorresina al 0,60% en peso (6,0 g licopeno/kg de oleorresina) diluyendo un extracto rico en licopeno o una oleorresina obtenidos según los Ejemplos 1 ó 2 y se diluye con la cantidad adecuada de aceite de oliva virgen (diluyente).

10                  A modo de ejemplo, si se parte de una oleorresina al 10% hay que añadir 15,67 kg de aceite de oliva por cada kg de oleorresina al 10%, mientras que si se parte de un extracto con una riqueza del 60% en licopeno se disolverán 10 g de dicho extracto por cada kg de aceite de oliva. En 15 ambos casos, la oleorresina al 0,6% obtenida se homogeneiza mediante agitación a vacío (por ejemplo, a 100 rpm). En todo momento debe evitarse la presencia de luz solar ya que el licopeno es muy fotosensible.

20                  Una vez homogeneizada, la oleorresina se encapsula por los métodos usuales, bajo nitrógeno, en cápsulas blandas preparadas a partir de gelatina coloreadas con color caramelo y de esta forma obtener un producto encapsulado en cápsulas de gelatina blanda. Cada cápsula se rellena con 25 0,5 g de oleorresina, por lo que cada cápsula contiene 3 mg de licopeno.

30                  La invención permite obtener un nuevo producto encapsulado, de interés nutricional, que ha sido preparado a partir de productos naturales y sin el empleo de disolventes orgánicos en ninguna etapa del procedimiento. Un consumo aconsejable de este producto sería 3 cápsulas diarias, que aportarían un total de 9 mg.

35                  Sobre la base del producto anterior se pueden preparar

otros productos que contengan, además, otros ingredientes por cápsula:

5	Emulgente	1-15 partes en peso (mg)
	Antioxidante	1-15 partes en peso (mg)
	Contenido total por cápsula	500 partes en peso (mg)

10 El estado de la técnica contiene numerosas referencias que apoyan el beneficio obtenido por la ingesta de licopeno, opcionalmente junto con otros productos de elevado valor nutricional. A modo de ejemplo, el beneficio para la salud queda reflejado en los artículos indicados en los Antecedentes de la Invención. Un aspecto importante que puede atribuirse a los productos proporcionados por esta invención es que presentan una mejor absorción que la del licopeno natural. Estudios llevados a cabo por los Dres. W. Stahl y H. Sies, de la Universidad de Dusseldorf, demuestran que la presencia de aceite aumenta drásticamente la absorción de licopeno [Stahl & Sies (1996)].

15

20

#### BIBLIOGRAFÍA

Burton, G. W. (1989). "Antioxidant action of carotenoids". J. Nutr. 119, 109-111.

25

Castro Gómez, F.J. (1999). "Estudio de la extracción del licopeno procedente de los residuos industriales del tomate mediante el empleo de disolventes". Proyecto Fin de Carrera. Escuela de Ingenierías Industriales. Universidad de Extremadura.

30

De Felice, S.L. (1991). "The nutraceutical initiatives: A proposal for economic and regulatory reform". Ed. The Foundation for Innovation in Medicine.

35

Di Mascio, P.; Murphy, M.E. y Sies, H. (1989). "Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher". Arch. Biochem. Biophys., 274, 532-538.

5

Di Mascio, P.; Murphy, M.E. y Sies, H. (1991). "Antioxidant defence systems: The role of carotenoids, tocopherols and thiols". Am. J. Clin. Nutr., 53, 1945-2005.

10

Diplock, A. T. (1991). "Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview". Am. J. Clin. Nutr. 53, 189S-193S.

15

Faulí i Trillo, C. (1993). "Cápsulas de gelatina blandas", en Tratado de Farmacia Galénica, 1<sup>a</sup> edición, Luzán 5, S.A. de Ediciones, páginas 587-592.

20

Giovannucci, E. (1998). "Tomato intake and cancer risk: A review of the epidemiologic evidence". 3<sup>rd</sup> Worldwide Congress of the Tomato Processing Industry. Pamplona, 25-28 de mayo 1998. páginas 69-80.

25

Giovannucci, E.; Ascherio, A.; Rimm, E.B.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.A.; Willett, W.C. (1995). "Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer". J. Natl. Cancer. Inst., 87, 1767-1776.

30

Rizvi, S.S.H., Daniels, J.A., Benado, A.L. and Zollweg, J.A., (1986). "Supercritical fluid extraction: operating principles and food applications". Food Technology July, 40(7), 57.

Stahl, W., & Sies H., Archives of Biochemistry and Biophysics, Vol. 336, No. 1 (1996).

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de un concentrado de licopeno libre de disolventes orgánicos (LDO) que comprende:

5 a) poner en contacto una fuente de licopeno con un fluido supercrítico, bajo condiciones que permiten la solubilización del licopeno en dicho fluido supercrítico; y

10 b) separar el concentrado de licopeno LDO mediante despresurización del fluido supercrítico cargado con licopeno obtenido en la etapa a).

15

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha fuente de licopeno es un producto que contiene licopeno.

20

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha fuente de licopeno comprende los residuos industriales procedentes de la industria del procesado del tomate.

25

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha fuente de licopeno comprende las pieles, opcionalmente junto con las semillas de tomates.

30

5. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la realización de una etapa de secado y molturación de la fuente de licopeno antes de su puesta en contacto con el fluido supercrítico.

35

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicha etapa de secado se realiza hasta obtener un producto

con un grado de humedad comprendido entre 1 y 10%.

7. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que dicha etapa de molturación de la fuente de licopeno se realiza hasta obtener un producto con un tamaño de partícula comprendido entre 0,3 y 1,5 mm.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho fluido supercrítico se selecciona entre dióxido de carbono, etileno, etano, clorotrifluorometano y propileno.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho fluido supercrítico es dióxido de carbono.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa a) se realiza a una presión de trabajo igual o superior a 30 MPa.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la etapa a) se realiza a una presión de trabajo comprendida entre 30 MPa y 70 MPa.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa a) se realiza a una temperatura igual o inferior a 80°C.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la etapa a) se realiza a una temperatura comprendida entre 50°C y 80°C.

14. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la separación del concentrado de licopeno LDO se realiza mediante despresurización del fluido supercrítico cargado con licopeno hasta una presión inferior a 10 MPa.

15. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la separación del concentrado de licopeno LDO se realiza mediante despresurización del fluido supercrítico cargado con licopeno hasta una presión igual o superior a 10 MPa.

5

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que la separación del concentrado de licopeno LDO se realiza mediante despresurización del fluido supercrítico cargado con licopeno hasta una presión de 20 MPa aproximadamente, y a una temperatura comprendida entre 40 °C y 60 °C.

10

17. Un concentrado de licopeno libre de disolventes orgánicos (LDO), obtenible mediante el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

15

18. Concentrado de licopeno según la reivindicación 17, seleccionado entre una oleoresina rica en licopeno LDO y un extracto rico en licopeno LDO.

20

19. Una composición que comprende un concentrado de licopeno libre de disolventes orgánicos (LDO), según cualquiera de las reivindicaciones 17 ó 18, u obtenible por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, junto con un diluyente aceptable.

25

20. Composición según la reivindicación 19, en la que dicho diluyente se selecciona entre una grasa, un aceite y sus mezclas.

30

21. Composición según la reivindicación 20, en la que dicho diluyente es aceite de oliva virgen.

35

22. Composición según la reivindicación 19, que comprende, además, uno o más aditivos seleccionados entre

antioxidantes, emulgentes y sus mezclas.

23. Composición según la reivindicación 20, que comprende una oleoresina al 5% en peso de licopeno LDO y aceite de oliva virgen.

24. Una cápsula de gelatina blanda que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 23.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00433

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

CIP<sup>7</sup> A61K 31/01, A61P 39/06, C09B 61/00, B01D 11/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

CIP<sup>7</sup> A61K C09B B01D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/79355 (HER MAJESTY THE QUEEN IN RIGHT OF CANADA as represented by THE MINISTER OF AGRICULTURE AND AGRI-FOOD) 25 October 2001 (25.10.01), <b>the whole document</b>	1-5, 8-13, 17
A	BAYSAL, T. et al.: "Supercritical CO <sub>2</sub> extraction of β-carotene and lycopene from tomato paste waste" 14.10.2000, J. Agric. Food Chem., vol. 48, n° 11, pp.: 5507-5511, ISSN 0021-8561, <b>the whole document</b>	1-16
A	CADONI, E. et al.: "Supercritical CO <sub>2</sub> extraction of lycopene and β-carotene from ripe tomatoes", 1999, Dyes Pigm. Vol. 44, n° 1, pp.: 27-32, ISSN 0143-7208, <b>the all document</b>	1-16
A	FR 2792831 A1 (BIONATEC SARL) 03 November 2000 (03.11.00) <b>the all document</b>	18-23

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 2002 (20.02.02)

Date of mailing of the international search report

27 February 2002 (27.02.02)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 01/00433

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 01/79355 A1	25.10.2001	<b>NONE</b>	
FR 2792831 A1	03.11.2000	WO 00/66078 A1 AU 4304800 A EP 1173149 A	09.11.2000 17.11.2000 23.01.2002

## INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ ES 01/00433

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> A61K 31/01, A61P 39/06, C09B 61/00, B01D 11/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup> A61K C09B B01D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CA

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
P, X	WO 01/79355 (HER MAJESTY THE QUEEN IN RIGHT OF CANADA as represented by THE MINISTER OF AGRICULTURE AND AGRI-FOOD) 25.10.2001, todo el documento	1-5, 8-13, 17
A	BAYSAL, T. et al.: "Supercritical CO <sub>2</sub> extraction of β-carotene and lycopene from tomato paste waste" 14.10.2000, J.Agric. Food Chem., vol. 48, nº 11, pp.: 5507-5511, ISSN 0021-8561, todo el documento	1-16
A	CADONI, E. et al.: "Supercritical CO <sub>2</sub> extraction of lycopene and β-carotene from ripe tomatoes", 1999, Dyes Pigm. Vol. 44, nº 1, pp.: 27-32, ISSN 0143-7208, todo el documento	1-16
A	FR 2792831 A1 (BIONATEC SARL) 03.11.00, todo el documento	18-23

 En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

\* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&amp;" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 20 Febrero 2002 (20.02.2002)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional <b>27 FEB 2002</b> 27.02.02
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304	Funcionario autorizado Alfonso Maquedano nº de teléfono + 34 91 3495474

**INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**  
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 01/00433

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 01/79355 A1	25.10.2001	NINGUNO	
FR 2792831 A1	03.11.2000	WO 00/66078 A1 AU 4304800 A EP 1173149 A	09.11.2000 17.11.2000 23.01.2002